

格特隐球菌病的研究进展

郑娜, 张家堂

解放军总医院 神经内科, 北京 100853

摘要: 格特隐球菌病是一种由格特隐球菌引起的真菌疾病。格特隐球菌通过担孢子和酵母细胞的吸入引起人或动物肺部感染, 再传播到中枢神经系统, 导致脑膜炎或脑膜脑炎, 未经治疗常致命。治疗格特隐球菌中枢神经系统感染需要标准抗真菌治疗并积极处理颅内高压, 此外, 加用地塞米松可改善持续加重的炎症反应和降低颅内压。本文就格特隐球菌病的分子流行病学、临床表现和诊断以及治疗进行综述。

关键词: 格特隐球菌; 流行病学; 脑膜脑炎

中图分类号: R 519.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2017)01-0079-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.01.021

网络出版时间: 2016-11-29 17:16 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20161129.1716.004.html

Research progress on *C. gattii* cryptococcosis

ZHENG Na, ZHANG Jiatang

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China

Corresponding author: ZHANG Jiatang. Email: Edwin-zhang@263.net

Abstract: *C. gattii* cryptococcosis is a rare fungal disease caused by *Cryptococcus gattii*. Spores or desiccated yeast cells of *C. gattii* enter the host respiratory tract by inhalation. Pulmonary infection disseminates most commonly to the central nervous system (CNS) and causes meningitis or meningoencephalitis, which will be fatal if untreated. The treatment to *C. gattii* CNS infection requires aggressive management of elevated intracranial pressure along with standard antifungal therapy. Furthermore, a high dose of dexamethasone can restrain the inflammatory response and reduce intracranial pressure. In this paper the molecular epidemiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment of *C. gattii* cryptococcosis are reviewed.

Keywords: cryptococcus gattii; epidemiology; meningoencephalitis

隐球菌属有37种, 其中新生隐球菌和格特隐球菌致病力较强^[1]。此前, 隐球菌病多为新生隐球菌所致, 鲜有格特隐球菌致病的报道。近10年来, 关于格特隐球菌病的报道逐渐增多。格特隐球菌之前被认为是新生隐球菌的格特变种(血清型B和C), 直到2002年被确立为一个独立的物种^[2-3]。和新生隐球菌以及其他真菌病原体一样, 格特隐球菌可以从土壤以及腐烂的有机材料中分离得到, 通过担孢子或隐球菌酵母细胞的吸入感染宿主引起肺炎, 经过2~11个月的潜伏期后可以播散和演变为脑膜炎, 未经治疗的免疫功能不全的患者潜伏期可能更长^[2]。新生隐球菌仅以所有感染免疫缺陷宿主为感染对象, 而格特隐球菌以热带和亚热带地区的免疫功能正常和免疫功能不全的宿主为感染对象, 除此之外, 其临床表现、治疗药物以及预后均有所不同^[4]。

1 流行病学

格特隐球菌病的流行病学特点在过去的10年中发生了显著的变化。一直以来格特隐球菌被认为是局限于热带和亚热带地区的。然而1999年以来, 加拿大不列颠哥伦比亚省和美国西北太平洋地区发生了格特隐球菌暴发, 其他温带地区也有案例报道, 证明格特隐球菌可以发生在寒带以及寒温带地区^[5]。目前关于格特隐球菌病在亚洲、非洲、澳洲、南美洲以及北美洲部分地区流行的研究发现, 格特隐球菌病可发生在更广泛的地区以及人群中, 尤其是对于某些类型的格特隐球菌感染来说, 免疫功能不全是一个明确的危险因素^[5]。

宿主感染的危险因素包括患有艾滋病、特发性CD4⁺淋巴细胞减少、慢性肺部疾病以及糖尿病或慢性肾疾病等相关的免疫抑制疾病, 格特隐球菌分子类型和宿主反应性在疾病临床特征中起到了重要作用^[6]。李平和温海^[7]发现与隐球菌病有关的免疫能力低下的疾病逐渐增多, 主要包括有组织器官移植、血液肿瘤、肉瘤样变、高IgM综合征等。在某些部位以及宿主因素不同情况下, 格特隐球菌会产生比新生隐球菌更严重的中枢神经系统表现, 包括脑膜炎、脑炎或者脑膜脑炎, 这些症状可能与颅内高压相关^[6]。

格特隐球菌流行病学研究前沿是分子类型研究^[8-9]。格特隐球菌包括4个分子类型(VG I、VG II、VG III、VG

收稿日期: 2016-10-11

基金项目: 部委级资助项目; 全军医学科技“十二五”科研项目(CWS11J064)

Supported by the PLA's medical Science and Technology Commission (CWS 11J064)

作者简介: 郑娜, 女, 硕士。研究方向: 神经内科。Email: zn901213@163.com

通信作者: 张家堂, 男, 博士, 主任医师, 副主任。Email: Edwin-zhang@263.net

IV), 它们的地域分布和致病特点存在明显差异。VG I 和 VG II 与大多数美国太平洋西北地区、澳大利亚北领地的土著居民以及在巴布亚岛新几内亚的中部省份的健康宿主感染有关;VG III 和 VG IV 在非洲艾滋病案例研究中常见, 在美国通常发生于免疫功能不全的宿主^[9]。VG III 和 VG IV 与新生隐球菌流行病学资料相似^[6]。我国关于格特隐球菌的研究较少, 分子流行病学研究表明国内患者感染的主要为 VG I 型菌株, 只有 1 例为 VG II b 型菌株。陈敏等^[10]回顾性分析了上海华山医院以及上海长征医院近年来收治的 11 例患者, 发现国内格特隐球菌感染主要分布于江苏、上海、浙江、福建、广东、海南等亚热带、热带地区, 且均为 HIV 阴性。

2 感染特点

2.1 动物感染特点 隐球菌可以感染多种动物, 但并不是都有症状^[11-12]。感染动物通常表现为鼻腔病变、皮下肿块、乏力和中枢神经系统症状(共济失调、癫痫、眼球震颤和失明等)^[13]。近年来关于动物感染特点无新的研究进展^[11]。

2.2 人类感染特点 格特隐球菌通常累及肺部和中枢神经系统。在通过担孢子或隐球菌酵母细胞的吸入后引起肺部感染, 随后可能传播到中枢神经系统, 导致脑膜炎或脑膜脑炎。咳嗽、呼吸困难、胸痛和咯血是肺部最常见的症状, 无症状的肺结节以及胸部 X 线或 CT 扫描可见的聚集病变也不少。由格特隐球菌引起典型的表现为 Pancoast 综合征与呼吸喘鸣^[14]。头痛, 呕吐和颈部僵硬是常见的神经系统表现, 可能出现神经系统功能异常或缺失, 包括脑神经功能缺失, 视觉和听力障碍或损失, 小脑功能异常、局部肢体无力、癫痫发作和异常的精神状态(如多疑、人格改变和昏迷)。澳大利亚和巴布亚新几内亚的报告第 1 次提出了格特隐球菌的致病特点是严重的大脑神经系统炎症, 并发颅内压并发症, 隐球菌瘤以及严重的神经系统后遗症^[15]。其他报告也提出格特隐球菌能够引起免疫功能正常的人群更严重的中枢神经系统疾病^[15]。

2.3 新生隐球菌和格特隐球菌临床特点比较 1994 年, Speed 和 Dunt^[15]发表了 1 篇澳大利亚新生隐球菌和格特隐球菌感染住院患者临床特点比较报道, 发现新生隐球菌感染患者中只有不到 10% 的为健康人群, 而格特隐球菌感染全部发生在健康人群;此外还发现格特隐球菌感染相对于新生隐球菌感染更频繁累及到大脑和脑膜;格特隐球菌感染治疗需要新生隐球菌治疗的近 3 倍长时间, 这与格特隐球菌瘤很难缩小以及感染很难迅速控制有关^[16]。同年, Mitchell 等^[17]做了一项比较澳大利亚免疫功能正常宿主感染两个不同菌种研究, 发现肺和脑部隐球菌瘤在格特隐球菌感染中更常见;还发现格特隐球菌感染与新生隐球菌相比预后明显不良(中度的后遗症和死亡), 这可能与颅内大量病变有关;但在影像学正常的患者两种隐球菌感染结局没有不同。

一项在越南的类似研究没有发现两种隐球菌感染的临床表现差异^[18]。Chen 等比较澳大利亚和新西兰地区在免疫功能正常和免疫功能不全人群的隐球菌感染情况, 指出不论感染哪种隐球菌, 免疫功能不全人群容易肺部感染, 同

时, 格特隐球菌更易导致颅内感染以及隐球菌瘤;这与格特隐球菌的特点及免疫活性相关。

Lui 等^[19]比较我国不同免疫状态下感染两种隐球菌的特点, 发现脑膜炎更频繁发生在免疫功能正常的人群, 免疫活性正常的患者有较低的死亡风险。虽然该论文指出, 免疫状态对预后影响比感染菌种大, 但是小样本病例限制了独立评估这些因素的效能。

有两项研究比较了艾滋病患者的感染情况。Steel 等^[20]比较了在博茨瓦纳艾滋病患者感染两种隐球菌后的脑膜炎, 发现临床表现和死亡率有少许不同。Morgan 等^[21]在南非的研究发现了类似的结果, 并发现在免疫系统严重受损的晚期艾滋病患者对感染反应力低, 与感染的菌种不相关, 而轻至中度免疫抑制患者和无潜在疾病患者感染中, 菌种对临床症状有更强的影响力。

3 检测与诊断

隐球菌病的诊断通常依靠直接镜检、细菌培养临床样本或检测体液中的隐球菌抗原。临床标本常规染色可以发现隐球菌, 印度墨汁染色可以识别痰或脑脊液中的隐球菌但敏感性低。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)或乳胶凝集技术检测血液中的隐球菌比直接镜检更为敏感。国内已建立了 ABC-ELISA 法、免疫放射测定法用于检测新生隐球菌抗原, 而且特异性和敏感性较高^[22]。然而, 这些临床微生物实验室难以明确菌种, 培养是目前唯一可靠的区分格特隐球菌和新生隐球菌的方法。最简单的确定格特隐球菌的方法是把隐球菌分离到刀豆氨酸-甘氨酸-溴麝香草酚蓝培养基(CGB 培养基)中培养;格特隐球菌在培养基上生长并使菌落周围的培养基成为蓝色^[4]。

4 治疗

目前关于格特隐球菌感染治疗缺乏足够的临床指南。美国传染病学会(IDSA)指南指出, 其治疗方案根据感染艾滋病毒与否以及累及肺或中枢神经系统的情况而定^[23-24]。然而, 当前的研究表明, 感染的部位是治疗方案选择的主要影响因素, 对于中枢神经系统感染和较为严重的肺病, 充分的诱导治疗(两性霉素 B 结合 5-氟胞嘧啶)是必要的^[25-26], 建议诱导治疗至少 6 周, 总疗程为 18 ~ 24 个月。对于孤立的肺部疾病, 应该提供诱导治疗 2 周, 总疗程约 12 个月, 氟康唑依然是维持治疗首选的三唑类药物^[17,27]。中枢神经系统并发症需要更积极的处理, 包括解决颅内压增高和在某些情况下早期使用地塞米松。目前建议每日腰椎穿刺以减轻颅内压力, 直到压力 < 25 cmH₂O 水柱和体征(即头痛、癫痫、认知、或其他症状改善)连续稳定 2 d;如果颅内压持续升高, 推荐脑室分流术^[28]。

现有文献建议类固醇应用于格特隐球菌引起的颅内压增高治疗, 尤其是在严重脑膜脑炎病例以及检验参数(抗原滴度和 CSF 无菌)有所下降但症状持续或恶化的病例^[17]。

5 结语

过去 10 年中, 格特隐球菌感染的研究和报道数量逐步增加, 在流行病学、临床特点、检验与检查、治疗方面均取得不同进展。最新的研究证实格特隐球菌感染可发生在

温带、寒温带地区而且与其有关的免疫能力低下的疾病逐渐增多。格特隐球菌不同的分子类型感染不同的病人(免疫功能正常和免疫功能不全)^[29]。某些基因型可以不引起免疫正常的人感染或亚临床感染,而其他基因型可能会导致这些患者明显的感染,这就需要我们更加充分认识到格特隐球菌的流行病学特点。

格特隐球菌的动物感染特点近年来没有明显的研究进展,而人类感染特点研究表明其在免疫正常的人群中,格特隐球菌感染发生的比例高于新生隐球菌。格特隐球菌经常在大脑或肺产生散在的隐球菌瘤,这些聚集的病变导致中枢神经系统并发症如脑积水,脑神经麻痹、癫痫或大面积肺炎炎症病变;格特隐球菌感染需要更长期抗真菌治疗甚至手术切除隐球菌瘤。

CGB培养基的应用以及分子生物学检测方法和DNA多态性分析对格特隐球菌病的种、血清型和菌株不同水平的检测发挥了巨大作用。颅内压增高在病程早期可行经皮腰椎穿刺引流或脑室切开术引流,某些情况下需要行脑室分流术^[30]。同时使用地塞米松控制炎症反应。长疗程的两性霉素作为基础方案结合氟胞嘧啶使用是必要的,维持治疗应使用广谱唑类药物^[31]。

参考文献

- Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung J, et al. *Cryptococcus*: From Pathogen to Model Yeast [M]. Washington: ASM Press, 2011:
- Espinel-Ingroff A, Kidd E. Current trends in the prevalence of *Cryptococcus gattii* in the United States and Canada [J]. *Infect Drug Resist*, 2015, 8: 89-97.
- 冯晓博, 凌波, 付小花, 等. 格特隐球菌核基因、交配型位点和线粒体基因的多位点序列分型及重组分析 [J]. *微生物学杂志*, 2013, 33 (6): 26-31.
- Ngamskulrungron P, Chang Y, Roh JM, et al. Differences in Nitrogen metabolism between *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*, the two etiologic agents of cryptococcosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e34258.
- Kryan J. Toward improved anti-cryptococcal drugs: Novel molecules and repurposed drugs [J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78: 93-98.
- 冯晓博, 姚志荣. 格特隐球菌病暴发流行机制的研究进展 [J]. *微生物与感染*, 2010, 5 (1): 47-50.
- 李平, 温海. 隐球菌病的诊治进展 [J]. *中国真菌学杂志*, 2011, 6 (3): 186-189.
- Byrnes J, Bartlett H, Perfect R, et al. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals [J]. *Microbes Infect*, 2011, 13 (11): 895-907.
- Chaturvedi V, Nierman C. *Cryptococcus gattii* comparative genomics and transcriptomics: a NIH/NIAID White Paper [J]. *Mycopathologia*, 2012, 173 (5/6): 367-373.
- 陈敏, 潘炜华, 邓淑文, 等. 格特隐球菌感染病例临床特征分析 [C] // 中国菌物学会学术年会会议论文集. 2012.
- Harris J, Lockhart S, Chiller T. *Cryptococcus gattii*: where do we go from here? [J]. *Med Mycol*, 2012, 50 (2): 113-129.
- Fraser A, Giles S, Wenink C, et al. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak [J]. *Nature*, 2005, 437 (763): 1360-1364.
- Rotstein S, West K, Levine G, et al. *Cryptococcus gattii* in a spinner dolphin (*Stenella longirostris*) from Hawaii [J]. *J Zoo Wildl Med*, 2010, 41 (1): 181-183.
- 贺蓓, 周庆涛. 不同免疫状态患者肺隐球菌病临床表现 [J]. *中华医学信息导报*, 2013, (23): 21.
- Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans* [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 21 (1): 28-34.
- Franco-Paredes C, Womack T, Bohlmeier T, et al. Management of *cryptococcus gattii* meningoencephalitis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15 (3): 348-355.
- Mitchell H, Sorrell C, Allworth M, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20 (3): 611-616.
- Chau TT, Mai NH, Phu NH, et al. A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam - high prevalence of *Cryptococcus neoformans* var *grubii* in the absence of underlying disease [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 199.
- Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients [J]. *Qjm*, 2006, 99 (3): 143-151.
- Steele KT, Thakur R, Nthobatsang R, et al. In-hospital mortality of HIV-infected cryptococcal meningitis patients with *C. gattii* and *C. neoformans* infection in Gaborone, Botswana [J]. *Med Mycol*, 2010, 48 (8): 1112-1115.
- Morgan J, Mccarthy M, Gould S, et al. *Cryptococcus gattii* infection: characteristics and epidemiology of cases identified in a South African province with high HIV seroprevalence, 2002-2004 [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (8): 1077-1080.
- 朱元杰, 张俊勇, 顾菊林, 等. 非艾滋病患者隐球菌脑膜炎治疗与随访过程中真菌学指标分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2009, (9): 540-542.
- 张园, 王静梅, 剡根强. 新生隐球菌病研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2007, 28 (12): 63-67.
- Chen C, Meyer W, Sorrell C. *Cryptococcus gattii* infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27 (4): 980-1024.
- Gibson JF, Johnston SA. Immunity to *cryptococcus neoformans* and *C. gattii* during cryptococcosis [J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78: 76-86.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (4): 710-718.
- Ara ú jo S, Bay M, Reichert R, et al. Intra-abdominal cryptococcosis by *Cryptococcus gattii*: case report and review [J]. *Mycopathologia*, 2012, 174 (1): 81-85.
- Lockhart SR, Iqbal N, Bolden CB, et al. Epidemiologic cutoff values for triazole drugs in *Cryptococcus gattii*: correlation of molecular type and in vitro susceptibility [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 73 (2): 144-148.
- Zhang N, Park D, Williamson R. New technology and resources for cryptococcal research [J]. *Fungal Genet Biol*, 2015, 78: 99-107.
- Pappas G. Managing cryptococcal meningitis is about handling the pressure [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (3): 480-482.
- 《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识 [J]. *中国真菌学杂志*, 2010, 5 (2): 65-68.